Münster.1931.№ 8 Med Diss.

Aus der Infektions-Abteilung
der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Dr. Schlossmann.

Diphtherietoxin- und Diphtherie-anatoxinreaktionen bei gesunden und kranken Kindern.

*

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Würde eines doctor medicinae
durch die Medizinische Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster
in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie
in Düsseldorf

vorgelegt von

Rudolf Böker
aus Essen.

1 - 9 - 3 - 0

Gedruckt in der Dissertations-Druckerei Robert Kleinert, Quakenbrück.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster

gez.: von Haberer
Rektor der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.

gez.: Esch
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster.

gez.: Schlossmann
1. Berichterstatter.

gez.: Vogt
2. Berichterstatter.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555425_0079

Diptherietoxin- und Diphtherieanatoxinreaktionen bei gesunden und kranken Kindern.

Die moderne Medizin erstrebt nicht allein die Heilung von Erkrankungen, sie ist vielmehr bemüht, den Ausbruch von Krankheiten zu verhüten. Diese Tendenz wirkt sich besonders aus bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Gerade hier stehen wir der ausgebrochenen Krankheit meist machtlos gegenüber und haben nur in den seltensten Fällen spezifische Mittel der Heilung zur Verfügung. Umsomehr muß das Bestreben darauf gerichtet sein, das Haften der Infektion durch prophylaktische Maßnahmen unmöglich zu machen. Die allgemeine und spezifische Prophylaxe der Infektionskrankheiten hat daher als Endziel Resistenzsteigerung und Abwehrfähigkeit jedes einzelnen Individuums, und, wie das Beispiel der Schutzpockenimpfung zeigt, ist es durchaus möglich, die ganze Bevölkerung gegen bestimmte Krankheiten zu feien. Nach dem Vorbild der Pockenimpfung sind noch andere spezifische Immunisierungsmethoden ersonnen und im Gebrauch, die Typhus-, die Cholera- und die Ruhrschutzimpfung, neuerdings auch die Immunisierung gegen Scharlach und Diphtherie. Allerdings sind die Voraussetzungen für eine Scharlachprophylaxe noch nicht mit Sicherheit gegeben, da der Erreger noch nicht einwandfrei bekannt ist. Anders steht es bei der Diphtherie. Die genaue Kenntnis des Erregers, besonders seiner wichtigsten Angriffswaffe, des Toxins, haben eine Reihe von wirksamen Methoden der Immunisierung ermöglicht, die passive Immunisierung mit dem antitoxischen Serum, die aktive Immunisierung mit abgeschwächten Diphtheriebazillen, mit neutralisiertem Toxin und neuerdings mit dem entgifteten Toxin, dem Anatoxin.

Wenn mit diesen Methoden wenigstens in Deutschland noch keine Prophylaxe großen Stils betrieben wurde, so lag das zum Teil daran, daß die Methoden erst seit einigen Jahren ausgearbeitet, bezw. so vervollkommnet wurden, daß die Impfung einfach und ungefährlich wurde, zum Teil auch an dem leichten Charakter der bis dahin herrschenden Diphtherieepidemie, die die

Frage einer allgemeinen spezifischen Immunisierung nicht akut werden ließ. Es wäre auch gar nicht möglich gewesen, ohne die Furcht vor einer schweren Diphtherieerkrankung weitere Kreise der Bevölkerung freiwillig zu einer Diphtherieimmunisierung zu bewegen, geschweige denn einen Zwang durch Gesetz, wie bei der Pockenimpfung, auszuüben. Mit der Wandlung des Charakters der Diphtherie, d. h. mit dem neuerdings beobachteten Ansteigen der Erkrankungs- und Sterbeziffer der Diphtherie ist aber die Frage einer Prophylaxe mehr und mehr in den Vordergrund getreten. Die letzten Epidemien in ganz Europa, ebenso auch in Amerika, beweisen, daß die Diphtheriemalignität und -mortalität bedeutend gestiegen sind, so sind in Ungarn, Italien, Oesterreich, besonders auch in Deutschland, z. B. in Berlin, im Rheinland und in Westfalen, seit 1925 weit mehr Erkrankungen an Diphtherie zur Beobachtung gekommen als in den vorangegangenen Jahren und Jahrzehnten. Als Beispiel für das Ansteigen der Morbidität und Letalität seien die Zahlen des Berliner Statistischen Amtes von 1923—1927 und die der Düsseldorfer Infektionsklinik angeführt.

Berliner Statistisches Amt:

Jahr	Diphtherie-Mortalität:	Letalität:
1923	1914	156
1924	2061	119
1925	2103	139
1926	2482	249
1927	5161	567

Düsseldorfer Infektionsklinik:

Jahr	Diphtherie-Erkrankungen:	Todesfälle:
1923	93	7
1924	147	6
1925	133	7
1926	203	10
1927	401	24

In Preußen:

Jahr	Diphtherie-Erkrankungen:	Todesfälle:
1926	17420	810
1927	22884	1242

Diese bedrohlichen Zahlen haben daher die Gesundheitsbehörde der Stadt Berlin veranlaßt, Schulkinder durch Injektion des neutralisierten Toxins TAF zu immunisieren, und auch anderswo wird der Wunsch nach größerer Sicherung gegen die Diphtherie nach aktiver Immunisierung laut. Der Preußische Minister für Volkswohlfahrt hat daher die Immunisierung gegen Dipththerie empfohlen, wo sie unter genauer ärztlicher Beobachtung durchgeführt werden kann.

Wenn man so Tausende von Kindern immunisieren will, so fragt es sich, ob man wahllos jedes Kind als diphtheriegefährdet ansehen und deshalb der Impfung unterziehen soll, oder ob man sich die Erfahrung zunutze machen soll, daß ja nicht alle Kinder für Diphtherie empfänglich sind, daß vielmehr ein nicht geringer Prozentsatz auch bei Infektionsgefahr von der Krankheit verschont bleibt. Die Erkennung und Aussonderung dieser beiden Kategorien von Kindern würden nur die Gruppe der wirklich Gefährdeten der Impfung zuführen lassen, die Immunisierung der natürlich Resistenten aber als überflüssig vermeiden lassen. Es fragt sich, ob wir Methoden zur Unterscheidung beider Gruppen haben und in der Tat gibt es bekanntlich deren mehrere, die sogar mit quantitativer Genauigkeit auf der einen Seite Diphtherieresistenz, auf der andern Seite Diphtherieempfänglichkeit feststellen. Nach dem Ausfall dieser Prüfungen kann dann die Immunisierung nur bei den Gefährdeten vorgenommen werden.

Die quantitative Bestimmung der spezifischen Widerstandskraft gegen Dipththerie hat die Kenntnis der verschiedenen Momente, aus denen sich diese Widerstandskraft zusammensetzt, zur Voraussetzung, denn die Resistenz, das Gefeitsein gegen den Infekt, beruht auf mehreren Faktoren. Zunächst auf der lokalen Resistenz der Schleimhäute an den Ansiedlungsstätten des Diphtheriebazillus, also auf der Abwehrfähigkeit der Nasen-, Rachen- und Kehlkopfschleimhaut, ferner auf der baktericiden Kraft der Zellen und des Serums dem Diphtheriebazillus gegenüber, endlich auf dem Gehalt des Serums an spezifischem Antitoxin, bezw. auf der Bereitschaft der Zellen, dieses Antitoxin in genügender Menge zu bilden. Nur die letztere Abwehrbereitschaft ist einer messenden Methode zugängig, und zwar stehen verschiedene Methoden zur quantitativen Feststellung des Diphtherieantitoxins zur Verfügung. Sie können prinzipiell in zwei Gruppen geteilt werden:

1. die Prüfung am Meerschweinchen;
2. die Prüfung am Menschen selbst.

Die älteste Methode der Prüfung am Meerschweinchen ist von v. Behring angewandt worden. Danach wird Diphtheriegift mit Gegengift gemischt und unter die Haut von Meerschweinchen eingespritzt. Wenn eine tödliche Dosis Gift durch Serumzusatz unschädlich geworden war, so konnte daraus auf die Anwesenheit einer bestimmten Menge von Antitoxin in dem Serum geschlossen werden. Das Verfahren wurde verfeinert durch Ehrlich, der zur zehnfachen Dosis des Giftes abgestufte Mengen des zu prüfenden Serums setzte und diese Mischung Meerschweinchen subkutan einspritzte. Ein Serum, von dem 0,1 ccm mit dem Testgift vermischt bei dem untersuchten Tiere am 4. Tage nach der Injektion keine örtliche Infiltration bewirkt, enthält eine Antitoxineinheit in ccm. Ein Serum, von dem 0,001 ccm die Testgiftdosis neutralisiert, enthält 100 I. E. im ccm.

Mittels dieser Ehrlichschen Wertbestimmung waren mit Sicherheit 0,1 Antitoxineinheit im Serum zu bestimmen. Wenn kleinere Antitoxinmengen festzustellen waren, war die Methode unzureichend. Wollte man z. B. den Antitoxingehalt des menschlichen Serums nachweisen, so mußten große Serummengen genommen werden, die nur durch Aderlaß gewonnen und daher bei kleinen Kindern nicht immer erhalten werden konnten.

Marx und Ehrlich haben daher ein Verfahren ausgearbeitet, mittels dessen noch kleinste Mengen Antitoxin im ccm Serum festgestellt werden konnten. Dieses Verfahren benutzt die Erfahrung, daß untertödliche Dosen von Diphtherietoxin an der Injektionsstelle beim Meerschweinchen Oedeme hervorrufen. Durch Mischung des Giftes mit antitoxinhaltigem Serum kann diese Oedembildung unterdrückt werden. Es gelingt mit dieser Methode, noch $^1/_{1200}$ Antitoxineinheit im Serum zu bestimmen. Uffenheimer hat durch Injektion des Serums diphtheriekranker Kinder beim Meerschweinchen ein lokales Oedem hervorgerufen und damit die Anwesenheit von Diphtherietoxin nachweisen können. Er hat ferner die Reaktion verhindert durch Mischung dieses Serums mit antitoxischem Serum.

Die Methode von Ehrlich-Marx wurde durch Römer noch verbessert. Er ersetzte die subkutane Reaktion durch die intrakutane und konnte an der Rötung und Infiltration mit nachfolgender oberflächlicher Abschuppung an der Injektionsstelle noch kleinere Mengen Gift, die sogenannte Limes Necrosedosis

feststellen, durch Aufhebung dieser Reaktion noch kleinere Mengen Gegengift nachweisen. Zu einer genauen quantitativen Bestimmung ist es nötig, die zwischen den Extremen — ausbleibende Reaktion und ausgesprochene Nekrose — liegenden Serumverdünnungen herauszufinden, die mit der bestimmten Giftmenge gemischt, noch eben eine geringe Reaktion in Form von Schuppung, Verfärbung und leichtester Nekrose entstehen lassen. Außerdem können an einem Tiere 5—6 Injektionen ausgeführt werden und die Tiere brauchen nicht getötet zu werden, was eine wesentliche Ersparnis an Tiermaterial bedeutet.

So exakte Messungen die Römersche Methode auch gestattet, so ist sie doch für Massenuntersuchungen zu umständlich und zu teuer. Es mußte daher nach einfacheren Methoden gesucht werden, die nicht den Umweg über das Tierexperiment benötigten. Es ist das Verdienst Schicks, eine Methode gefunden zu haben, die die Bestimmung des Antitoxingehaltes quantitativ direkt am Menschen gestattet. Nach Schick wird eine minimale Menge Toxin, $^1/_{50}$ der letalen Dosis für ein 250 Gramm schweres Meerschweinchen, in 0,1—0,2 ccm Flüssigkeit intrakutan injiziert. Hat das zu prüfende Individuum kein Antitoxin oder keine genügende Menge Antitoxin, so wird das Gift nicht neutralisiert und an der Injektionsstelle entsteht eine allmählich zunehmende Rötung und Infiltration, die nach 48 Stunden sehr deutlich ist, ihr Maximum gewöhnlich nach 3 Tagen erreicht und dann unter Pigmentierung und leichter Schuppung langsam abklingt. Diese positive Schick-Reaktion gestattet daher den Schluß, daß das betreffende Individuum für Diphtherie empfänglich ist. Hat dagegen ein Individuum Antitoxin, so vermag es das Toxin zu neutralisieren, und hat es eine ganz bestimmte Menge Antitoxin im ccm Blut, so wird die Dosis $^1/_{50}$ letal vollständig neutralisiert, die Injektionsstelle bleibt reaktionslos. Die vollständige Absättigung der Schick-Giftdosis wird gewährleistet durch $^1/_{30}$—$^1/_{20}$ Antitoxineinheit in jedem ccm Blut. Negativer Schicktest bedeutet also, daß mindestens diese Antitoxinmenge im Blut des zu Prüfenden enthalten ist und nach den Erfahrungen Schicks und seiner Mitarbeiter ist diese Antitoxinmenge ausreichend, um beim Eindringen der Krankheitserreger den Ausbruch der Diphtherie zu verhüten..

Hunderttausende von Prüfungen — von denen ein großer Teil in Amerika unter Leitung von Park und Zingher durchgeführt wurden — haben die Richtigkeit dieser Angaben bestätigt.

Eine positive Schick-Reaktion bedarf aber noch einer Kontrolle. Analog den Erfahrungen bei der Tuberkulinreaktion können Rötung und Infiltration bei der Schickreaktion auch durch Eiweißkörper der Bouillon des Diphtheriegiftes hervorgerufen sein. Um diesen Irrtum auszuschalten, hat man durch vorsichtiges Erhitzen das Toxin des Diphtheriegiftes zerstört und mit dem Rest der Bouillon, also mit den reinen Eiweißkörpern, eine Kontrollprobe angestellt. Die durch die Eiweißkörper ausgelöste unspezifische Reaktion tritt schon nach ca. 10 Stunden auf, erreicht ihren Höhepunkt nach ungefähr 24 Stunden und ist nach 2—3 Tagen, spätestens 4 Tagen, völlig verschwunden, also zu einer Zeit, in der eine positive Schickreaktion noch deutlich einen rötlichen Herd erkennen läßt. Tritt also neben der positiven Schickreaktion eine positive Kontrollprobe auf, so wird die Gifthautreaktion den Eiweißkörpern und nicht, oder nicht nur dem Toxin zugeschrieben. Bei positiver Kontrolle bedeutet daher positiver Schick nicht unbedingt Empfänglichkeit für Diphtherie. Allerdings kann der Geübte die positive Giftprobe meist mit Sicherheit von der Pseudoreaktion unterscheiden durch größere Intensität und längere Dauer der infiltrativen Rötung bei der Giftreaktion, so daß Irrtümer über Diphtherieempfänglichkeit oder -resistenz nur selten vorkommen.

Es hat sich ferner herausgestellt, daß die Pseudoreaktion auch abhängig sein kann von der Empfindlichkeit und Reizbarkeit der Haut. Exsudative Individuen reagieren schon auf indifferente Lösungen, auf physiologische Kochsalzlösung mit einer Rötung und Schwellung um die Injektionsstelle. So sind auch bei ihnen die stärksten Reaktionen auf die Proteinkörper der Bouillon beobachtet worden. Zu den exsudativen Individuen gehören auch die skrofulösen, d. h. die mit Tuberkelbazillen infizierten exsudativen Individuen, auch bei ihnen traten die Pseudoreaktionen besonders heftig auf, und endlich scheint die Tuberkulose als solche auch ohne die Grundlage der exsudativen Diathese die Reaktionsfähigkeit der Haut auf Eiweißkörper der Bouillon zu steigern, denn durchweg war bei den tuberkulös Erkrankten die Pseudoreaktion stärker als bei ganz gesunden Individuen.

Neben der Schickreaktion und als Ergänzung der durch sie vermittelten Kenntnis des Immunitätszustandes eines Individuums ist in neuester Zeit von französischen Autoren eine Intrakutanprüfung mit dem Ramonschen Anatoxin vorgenommen. Das Anatoxin wurde von dem Franzosen Ramon hergestellt in der

Absicht, einen ungiftigen Immunisierungsstoff zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie zu gewinnen. Da alle Toxin- Antitoxinmischungen die Gefahr einer Giftwirkung durch das aus der Bindung T A wieder frei werdende Toxin in sich bergen, so entgiftete er das Toxin selbst auf chemischem und physikalischem Wege durch Formol und vierwöchentliche Hitzeeinwirkung im Brutschrank. Die immunisatorische Kraft blieb erhalten. Impfungen mit diesem ungiftig gemachten Toxin erreichten im Tierversuch, wie beim Menschen eine Antitoxinproduktion, die durch den Umschlag der vorher positiven Schickreaktion in negativen Test erwiesen wurde.

Bei den Impfungen beobachtete nun Z o e l l e r, daß bei einigen Individuen an der Injektionsstelle lokale Reaktionen in Form einer Rötung und leichten Infiltration auftraten, bei andern dagegen die Injektion vollständig reaktionslos verlief.

Bei planmäßiger intrakutaner Injektion ergaben sich folgende Beobachtungen:

1. Positive Reaktionen entstehen bei Verdünnungen des Anatoxins im Verhältnis 1:100.
2. Die Reaktionen sind keine Pseudoreaktionen, sondern spezifische von bestimmter Ausdehnung, Intensität und Dauer.
3. Bei der Prüfung der Gesunden auf Diphtherieempfänglichkeit oder Resistenz mit dem Schicktest und dem Anatoxin zeigte sich eine Inkongruenz der beiden Reaktionen.
4. Ebenso ergab ein Vergleich der Anatoxinreaktion mit der Schickreaktion bei Diphtheriekranken gegensätzliches Verhalten: bei frischer Diphtherie ist die Anatoxinreaktion negativ, während die Schickreaktion dann meist positiv ausfällt. Im Verlauf der Diphtherie wird die Anatoxinreaktion allmählich positiv. Diesen Umschlag schreibt Zoeller dem längeren Kontakt des Organismus mit dem Diphtheriebazillus, der allmählichen Immunisierung, zu. Auch darin zeigt sich der Unterschied von der Schickreaktion, denn bei Ueberwindung der Diphtherie wird die Schickreaktion allmählich negativ.
5. Aus diesem Verhalten der Anatoxinreaktion zieht Zoeller den Schluß, daß sie nicht wie der Schicktest Vorhandensein oder Fehlen von Diphtheriegift im Blut oder in den Zellen des Organismus anzeigt, sondern der A u s d r u c k d e r A l l e r g i e, d e r U e b e r e m p f i n d l i c h k e i t g e g e n ü b e r d e m D i p h t h e r i e b a z i l l u s u n d s e i n e m G i f t ist.

Diese Hypothese von dem Allergiecharakter gründet Zoeller auf folgende Ueberlegungen:

1. Ist ein Individuum noch nie mit dem Diphtheriebazillus in Berührung gekommen, so sind die Zellen seines Organismus durch den Bazillus noch nicht sensibilisiert und nicht überempfindlich gegen die Einführung des Diphtheriebazillengiftes — die Anatoxinreaktion ist negativ —. Gleichzeitig muß die Schickreaktion positiv sein, weil der Organismus ja noch kein Gegengift gegen das Gift des Diphtheriebazillus zu bilden Gelegenheit und Veranlassung hatte. In diesem ersten Stadium, der negativen Anatoxin-, positiven Schickreaktion ist das Individuum also empfänglich für Diphtherie.
2. Ist das Individuum dem Diphtheriebazillus gegenüber kein Neuling, so sind seine Zellen gegen ihn empfindlich geworden und reagieren auf das Anatoxin mit einer Rötung und Infiltration. In diesem zweiten Stadium beginnt aber auch die Gegengiftbildung, die Schickreaktion läßt an Intensität nach, wird nur noch schwach positiv. Starke positive Anatoxin-, geringe Schickreaktion bedeuten also Allergie und noch geringe Empfänglichkeit.
3. Der weitere Kontakt mit dem Diphtheriebazillus bewirkt eine allmähliche Ueberwindung des allergischen Stadiums, stärkere Gegengiftbildung und damit Immunisierung gegen den Diphtheriebazillus. Der äußere Ausdruck des Immunitätszustandes ist eine noch schwach positive Anatoxinreaktion, eine negative Schickreaktion.
4. Endlich wird das Stadium der Allergie vollständig überwunden durch die immer größere immunisatorische Leistung der Körperzellen: der Gegengiftgehalt der Zellen und des Blutes reicht aus zur vollständigen Abwehr des Diphtheriebazillus, das Individuum ist immun geworden; Anatoxin- und Schickreaktion sind negativ. Diese vier wohl charakterisierten Stadien des Immunisierungsprozesses lassen sich nach Zoeller in ein übersichtliches Schema bringen.

	Stadium der antidiphtherischen Immunisation	Schick-Reaktion	Anatoxin-Reaktion
Empfänglichkeit	1. Stadium: Empfängliches Individuum	++	—
Allergie	2. Stadium: Empfängliches und allergisches Individuum	+	++
Immunisation	3. Stadium: Immunisiertes und allergisches Individuum	—	+
	4. Stadium: Immunisiertes, nicht mehr allergisches Individuum	—	—

Auf Grund dieser Ausführungen lassen sich mit Hilfe der Anatoxinreaktion fließende Uebergänge von der vollen Empfänglichkeit über das allergische Stadium zur ausgebildeten Immunität feststellen. Die Anatoxinreaktion kann des weiteren bei Anginen ohne Membranbildung, aber mit positivem Bazillenbefund einen Hinweis geben auf den Charakter der Angina und das therapeutische Handeln bestimmen. Sie fällt bei diesen Anginen meist stark positiv aus. Daraus folgert Zoeller, daß die Erkrankten früher schon einmal mit dem Diphtheriebazillus in Berührung gekommen, jetzt allergisch sind, sich auf dem Wege zur Immunität befinden und daher nur eine leichte Diphtherie durchmachen. Die weitere Schlußfolgerung ist dann die, daß geringe Serummengen ausreichen, um sofortige Immunität herbeizuführen.

Eine weitere Nutzanwendung der Anatoxinreaktion ergibt sich nach Zoeller für die stark positiv reagierenden Individuen. Diese sind offenbar allergisch, also schon im Kampf mit dem Diphtheriebazillus und lassen sich daher leichter gegen Diphtherie immunisieren als andere noch völlig negativ reagierende Individuen, die mit dem Diphtheriebazillus noch keinen Kontakt gehabt haben.

Bei Diphtheriebazillenträgern fand sich ein wechselndes Verhalten dem Anatoxin gegenüber; sie reagierten teils positiv, teils negativ. Es läßt sich also hierbei keine Gesetzmäßigkeit in bezug auf Allergie und Immunität aus der Reaktion ableiten.

Bei Neugeborenen ist die Anatoxinreaktion meist negativ. Dafür gibt es drei Erklärungen. Entweder der Säugling ist immun, weil er Immunstoffe gegen den Diphtheriebazillus von der Mutter ererbt hat, oder er ist empfänglich, weil er mit dem Diphtheriebazillus noch keinen Kontakt hatte, endlich seine Haut ist noch anergisch und reagiert auf die Einbringung differenter Substanzen noch nicht. Auch für das Schick- und Dickgift besteht im ersten Lebensviertel- bis -halbjahr diese Anergie.

Die Untersuchungen von Zoeller sind von französischen Autoren Lereboullet, Boulanger und Lelong bestätigt worden. Sie ergänzten die Versuche durch die Anstellung der Anatoxinreaktion bei Masernkranken während des akuten Krankheitsstadiums; sie fanden die Anatoxinreaktion konstant negativ. Dagegen fanden sie von 50 Neugeborenen 17 mit positiver Anatoxinreaktion. Dieser Befund ist nach ihrem eigenen Urteil schwer zu erklären, denn es ist nicht anzunehmen, daß Neugeborene schon in den ersten Tagen ihres Lebens einen längeren Kontakt mit dem Diphtheriebazillus gehabt haben und dadurch allergisch sind. Eine plausible Erklärung für diesen Befund wird daher von den Autoren nicht angegeben, man könnte aber daran denken, daß die Mütter, falls sie gleichsinnig mit den Neugeborenen reagieren, ihnen nach der Art der passiven Uebertragung der Anaphylaxie der Allergie mit dem Blut übertragen hätten.

Neben den französischen Autoren haben Redlich und Ronchi aus der römischen Kinderklinik einschlägige Untersuchungen veröffentlicht. Sie prüften zunächst gesunde Kinder von etwa 3—14 Jahren und verglichen die Anatoxinreaktion mit den Schickreaktionen. Von 16 Schick-positiven Kindern reagierten 9 auch auf Anatoxin positiv, 7 aber reagierten nicht; von 132 Schick-negativen Kindern dagegen waren 47 anatoxinpositiv, 85 anatoxinnegativ. Auch hier bestätigt sich also die Erfahrung, daß die Anatoxinreaktion unabhängig von dem Ausfall der Schickreaktion ist. Des weiteren ergab aber die Prüfung dieser Kinder auf erhitztes Toxin, daß die Anatoxinreaktionen mit den Pseudoreaktionen meistens parallel gehen, obwohl die Anatoxinreaktion intensiver ist sowohl in bezug auf Rötung und Infiltration als die Pseudoreaktion.

Die Untersuchung von 50 Müttern mit ihren Neugeborenen ergab bei 20 Müttern positive Anatoxinreaktion, bei den Säuglingen durchweg negative Resultate. Also ein anderes Ergebnis als das der französischen Autoren. Die Anatoxinreaktion der Säuglinge deckte sich dagegen wieder mit den Reaktionen auf er-

hitztes Toxin, die Redlich und Ronchi in früheren Versuchen bei Neugeborenen ebenfalls negativ gefunden hatten.

Redlich und Ronchi haben dann 66 Kinder intrakutan geprüft, die etwa 6 Monate vorher entweder mit Diphcutan, also mit lebenden abgeschwächten Diphtheriebazillen, oder mit dem Ramonschen Anatoxin aktiv immunisiert worden waren. Von diesen 66 Kindern waren 60 Schick-negativ, auf Anatoxin dagegen reagierten 24 positiv, ebenso zeigten 25 positive Pseudoreaktion. Die Uebereinstimmung der Anatoxinreaktionen mit den Pseudoreaktionen war also auch bei diesen Kindern sehr auffällig. Ferner läßt sich aus den positiven Anatoxinreaktionen der Schluß ziehen, daß die aktive Immunisierung wenigstens während der Dauer von 6 Monaten keinen Einfluß auf den Allergiezustand gegenüber dem diphtherischen Protein hat.

Wechselnde Resultate ergaben die Untersuchungen von Diphtheriekranken (s. Tab. 1).

Tabelle 1.

Anatoxinreaktionen bei Diphtheriekranken (30 Fälle):

		anatoxin +	anatoxin —
In der 1. Woche	11 Fälle =	4	7
In der 2. Woche	7 Fälle =	4	3
In der 3. Woche	2 Fälle =	1	1
In der 4. Woche	4 Fälle =	2	2
In der 5. Woche	4 Fälle =	3	1

Es geht daraus hervor, daß eine Gesetzmäßigkeit der Reaktionen auf das Anatoxin nicht vorhanden ist. Von der ersten bis fünften Woche gab es sowohl negative wie positive Resultate; auf den Allergiezustand während der akuten Diphtherie läßt sich also kein sicherer Schluß ziehen. In allen Fällen entsprach die Anatoxinreaktion der Pseudoreaktion

Redlich und Ronchi dehnten ihre Untersuchungen ferner auf Masern- und Scharlachkranke aus und fanden die Anatoxinreaktion während des exanthematischen Stadiums meist negativ; während der Rekonvaleszenz beobachteten sie meistens einen Umschlag in positive Reaktion.

Bei verschiedenen anderen Krankheiten, im ganzen 24 Fälle (Pleuritis, Pneumonie, Typhus, Tuberkulose) ergaben sich wieder

ganz wechselnde Reaktionen, 15mal positive, 9mal negative, ohne daß die Autoren eine Beziehung zu der Schwere oder Art der Krankheit angeben.

Aus allen ihren Untersuchungen ziehen die beiden Autoren den Schluß, daß die Anatoxinreaktion nicht eine neue und spezifische Reaktion darstellt, sondern daß ihr Wert darin besteht, die diphtherische Allergie unter dem Gesichtspunkte der Abwehrfähigkeit des Organismus kennen zu lernen.

In Deutschland ist die intrakutane Prüfung nach Zoeller zu diagnostischen Zwecken noch nicht vorgenommen, jedenfalls liegen keine Veröffentlichungen aus deutschen Kliniken vor, während Immunisierungen mit Anatoxin zurzeit begonnen sind. Wegen des theoretischen und praktischen Interesses an der Allergiekomponente der Reaktion habe ich auf Veranlassung von Fräulein Professor Dr. Meyer, Oberärztin an der Akademischen Kinderklinik in Düsseldorf, die Prüfung der Anatoxinreaktion bei gesunden und kranken Kindern zum Gegenstand meiner Dissertation gemacht.

Das Anatoxin wurde uns von den Behringwerken zur Verfügung gestellt. In Voruntersuchungen mußte erst die wirksame Konzentration festgestellt werden (s. Tab. II).

Tabelle II.

Intrakutaninjektionen von Anatoxin. Voruntersuchungen.

No.	Name	Alter	Anatoxin 1:1000	1:500	1:200	1:100[1])	Schick-Reaktionen
1.	S. Ad.	5 J.	—	—	—	5:6	+
2.	D. Maria	4 J.	—	—	—	:	+
3.	M. Erich	4 J.	—	—	—	7:10	+
4.	B. Peter	3 J.		—	—	15:15	+
5.	E. Maria	2 J.			—	7:14	+
6.	H. Christ	3 J.		—	—	:	—
7.	S. Rudi	3 J.		—	—	:	+

[1]) Bezeichnungen nach Pirquet.

Dabei ergab sich, daß Verdünnungen 1:1000, 1:500, 1:200 keine Reaktionen auslösten und erst die Konzentration 1:100 gut ablesbare Reaktionen bewirkte. Diese Verdünnung entspricht auch der des Pariser Anatoxins.

Neben der Injektion von Anatoxin wurden Intrakutaninjektionen von Diphtheriegift und erhitztem Diphtheriegift an korrespondierenden Stellen der Beugeseite des Vorderarmes gemacht. Die Reaktionen wurden nach 24 und nach 48 Stunden abgelesen. Im ganzen wurden 212 Kinder geprüft; davon waren 67 gesunde Kinder aus Heimen der Stadt Düsseldorf, 145 Kinder aus der Infektionsabteilung der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Von 42 Kindern wurde zur Kontrolle der Giftreaktionen gleichzeitig der Antitoxingehalt des Blutes nach der Römerschen Methode bestimmt. Die Behringwerke haben diese Untersuchungen ausgeführt, wofür ihnen auch an dieser Stelle gedankt sei.

Die Ergebnisse habe ich in Tabellen zusammengefaßt (siehe Tabelle III—VII).

Tabelle III.

Intrakutaninjektionen von Diphtheriegift und Anatoxin bei gesunden Kindern.

No.	Name und Alter	Reaktion auf Diphtheriegift nach 24 Std.	nach 48 Std.	Reaktion auf Anatoxin nach 24 Std.	nach 48 Std.	Reaktion auf Diphtheriegift erhitzt nach 24 Std.	nach 48 Std.	Antitoxin im Blut
1	K., Wolfram, 3 Mon.	—	—	±[1])	—	—	—	
2	Sch., Heinz, 3 Mon.	—	—	—	—	—	—	
3	W., Walter, 3 Mon.	—	—	—	—	—	—	
4	Li., Peter, 3 Mon.	—	—	—	—	—	—	
5	N., Helene, 3 Mon.	+	—	—	—	—	—	
6	Da., Paul, 4 Mon.	—	—	—	—	—	—	
7	Lü., Kurt, 4 Mon. .	—	—	—	—	—	—	
8	S., Joachim, 4 Mon.	—	—	±	±	±	—	
9	C., Hans Günth., 4 M.	±	—	—	—	—	—	
10	So., Werner, 4 Mon.	—	—	—	—	±	—	
11	Se., Arthur, 4 Mon.	—	—	—	—	—	—	
12	Wi., Karl Heinz, 5 M.	—	—	—	—	—	—	
13	He., Maria, 5 Mon.	±	—	±	—	—	—	
14	Kü., Christel, 6 Mon.	+	—	±	—	—	—	

No.	Name und Alter	Reaktion auf Diphtheriegift nach 24 Std.	Reaktion auf Diphtheriegift nach 48 Std.	Reaktion auf Anatoxin nach 24 Std.	Reaktion auf Anatoxin nach 48 Std.	Reaktion auf Diphtheriegift erhitzt nach 24 Std.	Reaktion auf Diphtheriegift erhitzt nach 48 Std.	Antitoxin im Blut
15	Kü., Agnes, 6 Mon.	—	—	—	—	—	—	
16	La., Werner, 6 Mon.	—	—	—	—	—	—	
17	J., Elisabeth, 6 Mon.	—	—	—	—	—	—	
18	Br., Gisela, 6 Mon.	+	±	—	—	—	—	
19	S., Karola, 6 Mon.	±	—	—	—	±	—	
20	Fe., Hans, 6 Mon.	±	++	—	—	—	—	
21	Fe., Gretel, 6 Mon.	+	+	±	r.	—	—	
22	Ku., Maria, 6 Mon.	+	++	—	—	—	—	Lues
23	Lo., Josef, 6 Mon.	±	—	—	—	—	—	
24	Sch., Helene, 6 Mon.	±	—	±	r.	—	—	
25	Of., Heinz, 7 Mon.	+	+	++	r.	—	—	
26	B., Wolfg., 7 Mon.	+	—	±	—	—	—	
27	H., Elisabeth, 7 Mon.	±	—	±	—	—	—	
28	W., Eduard, 8 Mon.	—	—	—	—	—	—	$< 1/50$
29	R., Frieda, 9 Mon.	+	+	±[1])	—	—	—	
30	Kr., Heinz, 15 Mon.	—	—	—	—	—	—	
31	Fe., Karl, 1½ Jahr	—	—	+	+	±	—	
32	F., Ferdinand, 1½ J.	±	r.	—	—	—	—	
33	Bi., Else, 1½ Jahr	±	—	—	—	—	—	$< 1/50$ [2])
34	K., Helene, 1½ Jahr	++	++	—	—	—	—	$< 1/50$ [2])
35	Wi., Heinz, 1½ Jahr	—	—	±	—	—	—	
36	D., Margot, 1½ Jahr	±	—	—	—	—	—	
37	G., Herta, 1½ Jahr	—	—	—	—	—	—	
38	M., Josef, 1½ Jahr	±	—	±	r.	—	—	
39	G., Mathilde, 1½ J.	+	—	—	—	—	—	
40	W., Wilhelmine, 1¾ J.	—	±	—	—	—	—	knapp $1/20$
41	L., Alexander, 1¾ J.	—	—	—	r.	—	—	
42	S., Clara, 1¾ Jahr	±	—	—	—	—	—	
43	M., Heinr., 1¾ J.	—	—	—	—	—	—	
44	B., Josef, 2 Jahr	—	—	—	—	—	—	$< 1/50$ [2])
45	Le., Else, 2 Jahr	—	±	—	—	—	—	$< 1/50$ [2])
46	M., Karl, 2 Jahr	±	±	—	—	—	—	$< 1/50$ [2])

No.	Name und Alter	Reaktion auf Diphtheriegift nach 24 Std.	Reaktion auf Diphtheriegift nach 48 Std.	Reaktion auf Anatoxin nach 24 Std.	Reaktion auf Anatoxin nach 48 Std.	Reaktion auf Diphtheriegift erhitzt nach 24 Std.	Reaktion auf Diphtheriegift erhitzt nach 48 Std.	Antitoxin im Blut
47	T., Gisela, 2 Jahr	—	—	—	—	—	—	$\ll 1/50$
48	Mü., Erna, 2 Jahre	±	—	—	—	—	—	
49	O., Konrad, 2½ J.	—	+	—	—	—	—	
50	R., Willy, 2¾ J.	±	+	—	—	—	—	$< 1/50$ [2]
51	St., Anny, 3 J.	±	++	—	±	±	—	$< 1/50$
52	W., Elly, 4 J.	+	±	—	—	—	—	knapp $1/50$
53	V., Inge, 5 J.	—	—	—	+	—	—	$< 1/50$
54	V., Marga, 6 J.	—	—	—	+	±	—	$< 1/50$
55	K., Emmy, 6 J.	++	+	—	±	—	—	
56	V., Irene, 8 J.	—	—	—	+	—	—	$\leqq 1/50$
57	U., Käte, 9 J.	—	±	—	+	—	—	$< 1/50$
58	B., Eleonore, 9 J.	±	—	—	+	—	—	$> 1/50$
59	M., Margot, 11 J.	+	++	±	+	+	+	$> 1/50$ Tbc.
60	K., Klara, 11 J.	±	—	—	++	—	+	$< 1/50$
61	S., Johanna, 12 J.	±	+	—	+	—	+	$1/50$ unsicher
62	K., Grete, 13 J.	±	—	+	++	—	+	etwas $> 1/50$
63	E., Therese, 13 J.	—	—	—	—	—	—	$\leqq 1/50$
64	Cl., Anny, 14 J.	—	+	—	—	—	—	$< 1/50$
65	B., Maria, 14 J.	—	±	—	+	—	+	$< 1/50$
66	Bo., Elly, 15 J.	—	—	+	±	±	+	$\geqq 1/50$
67	Wi., Hedwig, 19 J.	—	+	±	±	—	—	$< 1/50$

[1]) Als ± werden solche Reaktionen gerechnet, die als kl. Rötung mit oder ohne geringe Infiltration den Durchmesser von 5 mm nicht erreichten, also nicht als positiv gezählt werden konnten.

[2]) Das Serum war stark hämoglobinhaltig, was zu unspezifischen Ergebnissen Anlaß gibt. (Anmerkung der Behringwerke.)

Epikrise zu Tabelle III.

Die Reaktionen bei den gesunden Kindern habe ich, nach dem Alter der Kinder geordnet, aufgezeichnet. Fünf Kinder gehörten dem 1. Lebensvierteljahr an. Bei ihnen waren der Theorie nach nur negative Reaktionen zu erwarten, denn sie hatten noch kaum Gelegenheit, gegen das Gift des Diphtheriebazillus allergisch zu

werden, sollten andererseits Antitoxin von der Mutter im Blut führen und endlich sind sie erfahrungsgemäß anergisch gegen manche Gifte, d. h. zu Hautreaktionen noch wenig fähig. Diese Erwartungen bestätigten sich; eine flüchtige, zweifelhafte Anatoxinreaktion und eine zu schnell abklingende, daher nicht als positiv zu wertende Schickreaktion können das eindeutige Resultat der durchweg negativen Reaktionen nicht beeinträchtigen.

19 Kinder gehörten dem 2. Lebensvierteljahr an; bei der Mehrzahl von ihnen waren ebenfalls alle Reaktionen negativ; allerdings häuften sich doch flüchtige, an Pseudoreaktionen erinnernde Rötungen und Infiltrationen sowohl an den Injektionsstellen des Diphtheriegiftes wie des Anatoxins und des erhitzten Giftes, ferner bestätigte sich die Erfahrung, daß um die Wende des 1. Lebenshalbjahres das von der Mutter ererbte Antitoxin ausgeschieden ist und die Kinder für Diphtherie empfänglich werden oder doch wenigstens das Diphtheriegift nicht mehr neutralisieren können. 4 Kinder des 6. Lebensmonats waren Schick-positiv, aber Anatoxin-negativ. Von den Kindern des 2. Lebenshalbjahres verdient ein 7 Monate alter Säugling besonderer Erwähnung, weil er Toxin- und Anatoxinpositiv war. Er muß also sowohl sein Antitoxin eingebüßt haben, wie längere Zeit schon mit dem Diphtheriebazillus in Berührung gekommen sein, ist also nach der Zoellerschen Theorie für Diphtherie empfänglich.

Die Kinder des Kriechalters von 1—3 Jahren — im ganzen 22 — zeigten sich mit wenigen Ausnahmen sowohl Schick- wie Anatoxin-negativ; die Ausnahmen betrafen die Schickreaktionen. Es reagierten 4 auf Diphtheriegift positiv; waren also für Diphtherie empfänglich, aber hatten noch keine Gelegenheit, sich selbst gegen den Diphtheriebazillus zu wehren. Die durchweg negativen Anatoxinreaktionen sind wohl darauf zurückzuführen, daß diese Kinder ihr Leben in geschlossenen Heimen verbracht haben und nicht, wie sonst Großstadtkinder, Gelegenheit zur unterschwelligen Infektion mit Diphtheriebazillen gehabt haben, sonst wären wohl mehrere schon auf dem Wege zur Allergie.

Bei der nächsten Gruppe, den Spielkindern von 3—6 Jahren und ebenso den Schulkindern von 6—15 Jahren, zeigte sich dann auch das umgekehrte Verhalten; sie waren zum größten Teil allergisch geworden durch die Notwendigkeit der eigenen Abwehr und hatten andererseits selbsttätig Antitoxin gebildet, waren also auf dem Wege zur Immunität.

Die Reaktionen auf das erhitzte Gift waren in der überwiegenden Mehrzahl negativ, gingen auch so gut wie immer mit den Anatoxinreaktionen parallel.

Die Antitoxinbestimmungen im Blut entsprachen meist, aber nicht immer den Schickreaktionen. Ein Gehalt von weniger als $^1/_{50}$ Antitoxin-Einheit im ccm Blut fand sich wiederholt bei negativem Schicktest, bei dem eigentlich ein Gehalt von $^1/_{120}$ A-E erwartet werden mußte. Bei diesen Kindern beruht der negative Schicktest also ebenfalls auf der Hautanergie; es muß ja berücksichtigt werden, daß für einen positiven Schicktest auch die Entzündungsbereitschaft der Haut Vorbedingung ist. Fehlt sie, reagieren die Hautkapillaren nicht auf den Reiz des Giftes, so kann der Hauttest negativ sein, trotz Fehlens oder zu geringer Menge von Antitoxin.

Tabelle IV. **Intrakutaninjektionen von Diphtheriegift**

No.	Name und Alter	Serummengen	Krankheitstag	Intrakutane Prüfung am Tage n. d. Seruminjektion	Reaktion auf Diphtheriegift nach 24 Std.	nach 48 Std.
1	B., Josefine, 11 J.	6 000 J.E.	2.	2.	±	r.
2	R., Maria, 6 J.	8 000 J.E. 6 000 J.E.	4.	3.	—	—
3	A., Johanna, 10 J.	10 000 J.E.	4.	2.	+++	++++
4	L., Oskar, 6 J.	6 000 J.E.	4.	3.	—	—
5	H., Siegfried, 21 J.	4 000 J.E.	4.	3.	±	±
6	U., Elisabeth, 22 J.	3 000 J.E.	4.	2.	+	+
7	S., Heinrich, 31 J.	4 000 J.E.	5.	4.	+	±
8	K., Ernst, 9 J.	4 000 J.E.	5.	4.	+	—
9	S., Helmuth, 9 J.	6 000 J.E.	5.	4.	±	—
10	A., Otto, 5 J.	4 000 J.E. i. v. 6 000 J.E. i. m.	6.	4.	+	+
11	A., Adolf, 10 J.	10 000 J.E.	8.	7.	+	++
12	G., Anneliese, 8 J.	8 000 J.E.	8.	8.	+	+
13	D., Doris, 6 J.	3 000 J.E.	8.	7.	+++	+
14	K., Philipp, 22 J.	3 000 J.E.	8.	8.	+	—
15	K., Josef, 54 J.	4 000 J.E.	8.	8.	+++	++++
16	Z., Emil, 21 J.	3 000 J.E.	9.	8.	++	++
17	B., Anna, 7 J.	1 000 J.E.	9.	6.	++	—
18	B., Emmy, 40 J.	5 000 J.E.	10.	10.	—	—
19	H., Maria, 34 J.	2 000 J.E.	10.	9.	—	r.
20	G., Amalie, 27 J.	3 000 J.E.	11.	10.	schwach +	r.
21	Sch., Horst, 3 J.	4 000 J.E. i. v. 4 000 J.E. i. m.	11.	10.	—	—
22	M., Hilde, 10 J.	6 000 J.E.	11.	10.	±	—
23	M., Edith, 6 J.	8 000 J.E.	11.	10.	+++	+
24	H., Rudolf, 6 J.	4 000 J.E.	14.	14.	+	—
25	O., Heinz, 5 J.	7 000 J.E. i. v. 5 000 J.E. i. m.	14.	10.	—	—
26	H., Paul, 6 J.	9 000 J.E.	15.	14.	+	+
27	R., Erwin, 3 J.	draußen gespritzt?	15.	8.	±	—
28	B., Elisabeth, 7 J.	8 000 J. E.	36.	35.	+	++
29	G., Lore, 7 J.	draußen gespritzt?	?	10.	±	R.

ınd Anatoxin bei Diphtheriekranken.

Reaktion auf Anatoxin nach 24 Std.	Reaktion auf Anatoxin nach 48 Std.	Reaktion auf Diphtheriegift erhitzt nach 24 Std.	Reaktion auf Diphtheriegift erhitzt nach 48 Std.	Antitoxin im Blut	Bemerkungen
+	r.	—	r.	« 1/10	
±	—	±	—	« 1/10	
+++	++++	++	++		Tuberkulose
—	—	—	—		
±	±	—	—		
—	±	—	—	> 1/50 viel- leicht 1/20	
—	—	—	—		
+	—	—	—		
—	—	+	±	» 1/10	
±	r.	±	r.	» 1/10	
+	+	+	±		
+	+	+	+		
++	r.	±	—	etwas > 1/50	Tuberkulose
—	—	—	—		pastös, sehr empfindliche Haut. Anamnestisch, auch nach Typhus-schutzimpfung starke lokale Re-aktionen
+++	r.	++	r.		
++	++	+	+		
++	—	+	—		
—	—	—	—		
—	r.	—	—		
schw. +	r.	—	—		
+	—	+	—		
+++	—	+	—		Tuberkulose ‘
++	+	++	—		Tuberkulose
+	—	+	—		
+	—	—	—		
+	r.	±	—		
—	—	—	—	etwas über 1/50	
+	+	+	+		
±	R.	±	R.		Tuberkulose-Bazillentr.

Epikrise zu Tabelle IV.

Die Tabelle IV zeigt die Ergebnisse der Reaktionen bei Diphtheriekranken, geordnet nach den Krankheitstagen. Das auffälligste Ergebnis ist zunächst, daß die Schickreaktion sowohl in der ersten, wie in der fünften Woche der Diphtherie positiv sein kann. Da alle Patienten mit relativ großen Serumdosen gespritzt sind, der Antitoxingehalt im Blut also noch groß sein muß — wofür auch die Antitoxinbestimmungen einen zahlenmäßigen Beleg liefern — so geht aus dieser Diskrepanz hervor, daß die Hautreaktion nicht der Ausdruck des Bluttiters ist. Die Zellreaktion der Haut geht offenbar eigene Wege, ändert sich erst langsam und wahrscheinlich erst mit der eigenen Antitoxinproduktion, die erfahrungsgemäß durch das passiv zugeführte Antitoxin zunächst auf Wochen gehemmt wird.

Die Anatoxinreaktion war etwas launisch, sie war sowohl in der ersten Woche stark positiv, wie in der zweiten und dritten Woche negativ. Nach Zoellers Theorie soll zu Anfang wegen des noch geringen Kontaktes mit dem Diphtheriebazillus die Anatoxinreaktion negativ sein, in der späteren Rekonvaleszenz aber positiv werden. Schon die Statistik von Redlich und Ronchi zeigte, daß eine solche Gesetzmäßigkeit nicht besteht und auch unsere Tabelle bestätigt die wechselnden Befunde der beiden Autoren.

Wie soll man sich die positive Anatoxinreaktion zu Beginn der Diphtherie erklären? Es wäre denkbar, daß die betreffenden Individuen doch schon mit dem Diphtheriebazillus in Berührung gekommen waren, daß sie schon vor der Krankheit allergisch waren, also anatoxinpositiv werden mußten, und daß die bisher unterschwellige Infektion aus irgendwelchen Gründen, etwa einer massiven Neuinfektion oder einer herabgesetzten Widerstandskraft, oberschwellig geworden ist.

Es sei nicht unerwähnt, daß die stärksten Reaktionen, sowohl auf Diphtheriegift wie auf Anatoxin bei tuberkulösen Individuen auftraten. Von den Schickreaktionen war schon bekannt, daß sie bei Tuberkulose heftig ausfallen. Der für den Tuberkelbazillus allergische Körper antwortet auch auf das Diphtheriebazillenprotein mit starker Rötung und Infiltration.

Tabelle V.

Intrakutaninjektionen von Diphtheriegift und Anatoxin bei Scharlachkranken.

No.	Name u. Alter	Krankheitstag	Diphtheriegift nach 24 Std.	Diphtheriegift nach 48 Std.	Anatoxin nach 24 Std.	Anatoxin nach 48 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 24 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 48 Std.
1	S., Heinz, 9 J.	2.	—	—	—	—	—	—
2	R., Gertrud, 4 J.	3.	+		—	—	—	
3	E., Rolf, 8 J.	4.	—	—	—	—	—	—
4	K., Edith, 6 J.	4.	+		±		—	
5	K., Liesel, 7 J.	5.	+	—	—	+	—	—
6	W., Elisabet, 4 J.	6.	—	+	—	+	—	—
7	K., Maria, 9 J.,	6.	—	—	—	±	—	±
8	P., Christel, 8 J.	6.	—	—	—	+	—	+
9	G., Therese, 2 J.	7.	++	—	—	+++	—	—
10	G., Luba, 13 J.	7.	—	—	—	+	—	—
11	T., Lene, 7 J.	7.	—	—	—	+	±	+
12	V., Hans, 7 J.	8.	±	—	—	+	—	—
13	G., Christa, 3 J.	8.	++	—	—	+++	—	—
14	R., Irene, 13 J.	9.	+	—	—	+	±	—
15	E., Hans, 6 J.	9.	+	—	—	+	—	—
16	G., Waltraut, 4 J.,	9.	++	+	—	—	—	—
17	E., Fritz, 7 J.	10.	—	—	—	—	—	—
18	B., Anna, 7 J.	12.	—	—	—	—	—	—
19	M., Fritz, 2½ J.	12.	—	+	—	—	—	—
20	B., Ilse, 6 J.	13.	+	—	—	+	±	—
21	K., Therese, 9 J.	13.	±	—	±	—	±	—
22	M., Daniel, 5 J.	13.	—	—	—	+	±	—
23	M., Magdal., 5 J.	13.	—	+	—	—	—	—
24	B., Johann, 9 J.	14.	±	—	—	+	±	+
25	P., Ludwig, 4 J.	14.	+	—	+	+	+	+
26	Sch., R. Herm., 4 J.	14.	+	—	—	+	—	—
27	H., Werner, 7 J.	14.	—	—	±	—	—	+
28	S., Helmut, 7 J.,	14.	—	—	—	—	—	—
29	C., Willy, 6 J.	15.	—	—	—	+	—	—
30	v. V., Richard, 7 J.	15.	+	—	+	—	+	—

No.	Name u. Alter	Krankheitstag	Diphtheriegift nach 24 Std.	Diphtheriegift nach 48 Std.	Anatoxin nach 24 Std.	Anatoxin nach 48 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 24 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 48 Std.
31	T., Anton, 5 J.	15.	—	+	—	+	—	+
32	D., Jakob, 3 J.	15.	±	—	—	+++	—	—
33	G., Paul, 1½ J.	15.	++	—	—	++	—	—
34	K., Hans, 3 J.	16.	+	+	±	+	+	+
35	K., Grete, 9 J.	16.	—		—		—	
36	O., Irmgard, 8 J.	18.	—	—	—	+	—	—
37	H., Karl, 6 J.	18.	—	—	—	—	—	—
38	Sp., Walter, 4 J.,	18.	—	—	—	+	—	—
39	W., Maria, 5 J.	19.	—	+	—	—	—	—
40	v.d.Wa., Erna, 9 J.	19.	—	—	—	+	—	—
41	G., Werner, 4 J.	19.	±	—	—	—	±	±
42	G., Felix, 4 J.	19.	—	—	—	—	—	—
43	E., Heinz, 8 J.	19.	+	—	—	+	±	—
44	Pl., Klara, 5 J.	19.	+++	+	—	+	—	—
45	B., Hilde, 12 J.	19.	—	—	—	—	—	—
46	R., Emilie, 10 J.	20.	±	—	—	—	—	±
47	M., Marianne, 5 J.	20.	+	—	—	+++	—	—
48	B., Ruth, 3 J.	20.	—	—	—	+	—	—
49	Fi., Willy, 7 J.	20.	—	—	—	—	±	+
50	S., Marianne, 7 J.	20.	—	±	—	±	±	—
51	Gl., Heinz, 7 J.	21.	—	—	—	—	—	—
52	Sch., Hans, 10 J.	21.	—	—	—	—	—	—
53	Pr., Hans, 12 J.	21.	—	—	—	—	—	—
54	B., Josef, 8 J.	21.	—	—	—	±	—	—
55	K., Irmgard, 3 J.	21.	±	+	—	±	—	—
56	B., Maria, 6 J.	22.	—	±	—	—	—	—
57	G., Hans, 8 J.	22.	±	—	—	—	±	—
58	N., Willy, 3 J.	22.	±	+	±	+	±	+
59	G., Gisela, 6 J.	22.	+	—	—	+	±	—
60	M., Hedwig, 7 J.	22.	—	—	—	+	—	—
61	B., Stefan, 5 J.	23.	—	—	—	—	—	—
62	R., Friedrich, 7 J.	24.	—	—	—	+	—	—
63	P., Liselotte, 11 J.	25.	±	—	—	+	±	±
64	Z., Helene, 12 J.	26.	—	—	—	—	—	—
65	In., Peter, 13 J.	27.	—		+		—	
66	L., Josef, 2 J.		±	—	—	+	—	—

Epikrise zu Tabelle V.

Die Tabelle V gibt die Ergebnisse der Prüfungen an 66 Scharlachkranken wieder, die wie bei der Diphtherie nach Krankheitstagen geordnet sind. Das Stadium des Scharlach hat auf die Reaktionen offenbar keinen Einfluß, denn von der ersten bis vierten Woche finden sich wahllos positive und negative Toxin- und Anatoxinreaktionen. Dagegen fällt für die Anatoxinreaktionen ein eigentümliches Verhalten der Haut auf, nämlich eine anfänglich völlige Reaktionslosigkeit in den ersten 24 Stunden, dagegen nach 48 Stunden eine zum Teil heftige Reaktion, die auch länger als gewöhnlich zum Abklingen braucht. Man kann aus der verzögerten Reaktion den Schluß ziehen, daß die Haut der scharlachkranken Kinder zunächst nicht so reaktionsbereit ist, vielleicht, weil sie selbst gerade einen Entzündungsprozeß durchmacht oder durchgemacht hat und hypergisch ist; besonders deutlich war das verzögerte Auftreten einer heftigen Reaktion bei den jungen Kindern von 1½—5 Jahren. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu denen der französischen und italienischen Autoren. Es wäre denkbar, daß deren Ergebnisse nur nach 24 Stunden registriert wurden, wo auch wir durchweg negative Reaktionen verzeichnet hätten, während nach 48 Stunden vielleicht auch bei ihnen positive Reaktionen gefunden wären. Bei den älteren Kindern fand sich relativ häufig negativer Schicktest bei negativer Anatoxinreaktion als Zeichen vollendeter Immunität.

Tabelle VI.

Intrakutaninjektionen von Diphtheriegift und Anatoxin bei Keuchhustenkranken.

No.	Name und Alter	Diphtheriegift nach 24 Std.	Diphtheriegift nach 48 Std.	Anatoxin nach 24 Std.	Anatoxin nach 48 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 24 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 48 Std.	Antitoxin im Blut
1	St., Inge, 2 Mon.	—	—	—	—	—	—	
2	H., Rosalie, 3 Mon.	—	—	—	—	—	—	—Bem. Lues
3	B., Adele, 3 Mon.	—	—	—	—	—	—	
4	K., Irmgard, 4 Mon.	—	—	—	—	—	—	
5	D., Peter, 5 Mon.	—	—	—	—	—	—	< 1/50
6	M., Peter, 6 Mon.	—	—	+	r.	—	—	
7	J., Mathilde, 6 Mon.	—	—	—	—	—	—	
8	Sch., Hans, 6 Mon.	—	—	±	r.	±	—	
9	P., Maria, 6 Mon.	+	+	+	—	—	—	

No.	Name und Alter	Diphtheriegift nach 24 Std.	Diphtheriegift nach 48 Std.	Anatoxin nach 24 Std.	Anatoxin nach 48 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 24 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 48 Std.	Antitoxin im Blut
10	E., Peter, 7 Mon.,	—	—	—	—	—	—	< 1/50
11	Fr., Peter, 9 Mon.	±	r.	—	—	—	—	
12	W., Ewald, 1 J.	+	+	±	—	—	—	
13	P., Heinz, 1 J.	—	±	—	—	—	—	
14	V., Maria, 1 J.	++	+	±	—	—	—	
15	K., Heinz, 1 J.	+	+	—	—	—	—	
16	K., Willy, 1 J.	+	+	±	—	—	—	
17	K., Horst, 1 J.	+	+	±	—	—	—	
18	Sch., Ad. Ruth, 1 J.	±	+	±	—	—	—	
19	K., Kurt, 1 J.	±	+	±	+	+	±	< 1/50
20	G., Gertrud, 1½ J.	±	+	±	+	+	±	
21	M., Paul, 1½ J.	++	++	—	—	—	—	
22	D., Oswald, 1½ J.	+	++	±	—	—	—	
23	Z., Thea, 1½ J.	++	+	—	—	—	—	
24	Sch., Kurt, 2 J.	±	—	±	—	+	±	
25	D., Josefine, 2 J.	—	—	—	—	—	—	
26	H., Maria, 2 J.	—	—	+	—	—	—	
27	G., Lucie, 2 J.	+	+	±	—	—	—	< 1/50
28	H., Christine, 2 J.	+	+	—	—	—	—	
29	E., Annemarie, 2 J.	+	+	+	±	—	—	< 1/50
30	Z., Gisela, 2½ J.	+	+	±	—	—	—	
31	J., Adolf, 2½ J.	±	—	—	—	—	—	
32	D., Gertrud, 3 J.	±	—	±	—	—	—	
33	Sch., A. Manfr., 3 J.	+	+	±	—	—	—	
34	L., Maria, 3 J.	—	—	—	—	—	—	< 1/50
35	G., Anneliese, 3 J.	+	+	—	—	—	—	= 1/50
36	B., Peter, 3 J.	+	+	+	+	+	+	
37	U., Liesel, 3½ J.	—	+	—	—	—	—	< 1/50
38	J., Claus, 4 J.	—	+	—	—	—	—	
39	M., Erich, 4 J.	+	+	±	+	+	+	
40	Sch., A. Ruth, 5 J.	+	+	±	+	±	±	
41	M., Gerda, 5 J.	++	++	—	—	—	—	< 1/50
42	K., Walter, 7 J.	—	+	—	—	—	—	Bemerkung: offene Tbc.

Epikrise zu Tabelle VI.

Die Gruppe der keuchhustenkranken Kinder umfaßt 42 junge Kinder meist des Säuglings- und Kriechalters. Da der Keuchhusten keine Allgemeininfektion ist, so ist nicht anzunehmen, daß er den Immunitätszustand der Kinder eingreifend ändert. Bei komplikationslosem Verlauf tritt auch kein Fieber auf, obwohl er sich wochenlang hinziehen kann. Die von mir geprüften Kinder waren alle frei von fieberhaften Komplikationen. Es zeigte sich demgemäß, daß die Schick- und Anatoxinreaktionen unbeeinflußt vom Keuchhusten, ähnlich wie bei gesunden Kindern, nur nach der Altersverteilung verschieden ausfielen, daß die jungen Kinder des ersten Halbjahres durchweg noch unempfänglich und anergisch waren, daß mit steigendem Alter die positiven Schickreaktionen zunahmen und auch hier und da das Stadium der Allergie für Anatoxin erreicht wurde.

Der Antitoxingehalt des Blutes war, wie zu erwarten, gering, betrug bei allen weniger als $^1/_{50}$ A.E., nur bei einem Kinde gerade $^1/_{50}$ ccm A.E.

Tabelle VII.

Intrakutaninjektionen von Diphtheriegift und Anatoxin bei Ruhrkranken.

No.	Name und Alter	Diphtheriegift nach 24 Std.	Diphtheriegift nach 48 Std.	Anatoxin nach 24 Std.	Anatoxin nach 48 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 24 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 48 Std.
1	B., Wilhelm, 4 Mon.	±	—	+	±	—	—
2	S., Hermann, 10 Mon.	—	—	+	r.	±	—
3	S., Paul, 12 Mon.	—	—	+	±	+	±
4	D., Anneliese, 14 Mon.	—	±	+	r.	±	±
5	T., Helga, 4 Jahre	—	±	+	r.	±	—
6	K., Josef, 5½ J.	+ schwach	r.	+++	r.	+	±

Intrakutaninjektionen von Diphtheriegift und Anatoxin bei Grippekranken.

		Diphtheriegift nach 24 Std.	Diphtheriegift nach 48 Std.	Anatoxin nach 24 Std.	Anatoxin nach 48 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 24 Std.	Diphtheriegift erhitzt nach 48 Std.	Antitoxin im Blut
1	R., Heinz, 5 J.	+	+	—	—	—	—	
2	L., Wilhelm, 10 J.	—		±		—		$< {}^1/_{50}$

Die Untersuchungen wurden auch bei einigen ruhrkranken und zwei grippekranken Kindern angestellt, zeigten aber hier nichts Besonderes.

Zusammenfassung.

Nach einer zusammenfassenden Darstellung der verschiedenen Methoden zur Prüfung der Diphtherieempfänglichkeit nach Marx, Ehrlich, Römer, Schick und Ramon wird über das Ergebnis eigener einschlägiger Untersuchungen berichtet. Bei 212 Individuen, Kindern im Alter von 3 Monaten bis 14 Jahren, Erwachsenen bis zu 54 Jahren, wurden Intrakutaninjektionen mit Diphtherietoxin, Anatoxin und erhitztem Toxin vorgenommen. Es handelt sich um 67 gesunde Kinder, 29 Diphtheriekranke, 66 Scharlachkranke, 42 Keuchhusten-, 6 Ruhr- und 2 Grippekranke.

1. Die gesunden Kinder des ersten Lebenshalbjahres reagierten weder auf das Diphtherietoxin, noch auf das Ramonsche Anatoxin. Der negative Schicktest wird bezogen auf das von der Mutter ererbte Antitoxin. Die negative Anatoxinreaktion wird mit dem noch nicht stattgehabten Kontakt mit dem Diphtheriebazillus erklärt.

Die Kinder des Spiel- und Schulalters waren zum größten Teil schick-negativ, anatoxinpositiv. Daraus wird der Schluß gezogen, daß sie durch Berührung mit dem Diphtheriebazillus allergisch geworden sind, Gegengift gebildet haben und auf dem Wege zur Immunität sind.

2. Bei den Diphtheriekranken war der Schicktest sowohl in der ersten, wie in der zweiten, ja noch in der fünften Woche zu einem großen Prozentsatz positiv. Da der Antitoxingehalt des Blutes durch die Seruminjektionen auch nach Ausweis der Römerschen Reaktion hoch war, so ergab sich der Schluß, daß die Schickreaktion in diesen Fällen nicht der Ausdruck des Bluttiters sein kann. Die Anatoxinreaktionen der Diphtheriekranken waren zum Teil positiv, zum Teil negativ und zeigten dadurch, daß einige Individuen schon vor der oberschwelligen Infektion Gelegenheit hatten, durch unterschwellige Infektion allergisch zu werden.

3. Der Scharlach übt auf den Ausfall der Schick- und Anatoxinreaktion in seinen verschiedenen Stadien keinen erkennbaren Einfluß aus. Erwähnenswert ist indessen das Verhalten der Haut in den ersten Scharlachwochen: die Injektionen wurden von einem großen Teil der Patienten in den ersten 24 Stunden reaktionslos aufgenommen. Am 2. Tage aber mit umso heftigerer Reaktion beantwortet. Eine Erklärung für dieses verzögerte Auftreten wird in dem Entzündungsprozeß der Scharlachhaut gesucht.

4. Keuchhusten-, ruhr- und grippekranke Kinder reagierten ähnlich wie gesunde; hatten also durch ihre Krankheit keine Beeinflussung ihres Immunitätszustandes erfahren.

5. Der Antitoxingehalt im Blute, nach der Römerschen Methode geprüft, war bei den meisten Kindern gering, betrug selten mehr als $^1/_{50}$ A.E. im ccm Blut. Auffallend war die mangelnde Uebereinstimmung mit der Schickreaktion. Hauttest und Bluttiter sind also nicht gleichsinniger Ausdruck der Immunität. Als Erklärung wird eine Hautanergie, d. h. eine geringe Entzündungsbereitschaft für einen negativen Schicktest bei fehlendem Antitoxingehalt im Blute angenommen. Die Pseudoreaktionen gingen mit den Anatoxinreaktionen zumeist parallel. Dieses Verhalten ist auf den gleichen Proteingehalt der Testflüssigkeiten zurückzuführen.

6. Die Anatoxinreaktion ist also geeignet, die Diphtherie-Gefährdeten und Diphtherie-Immunen zu unterscheiden. Sie bildet eine wertvolle Ergänzung der Schickschen Reaktion zu der Entscheidung der Frage, ob ein Individuum aktiv gegen Diphtherie immunisiert werden soll, oder ob es dank natürlicher, bezw. erworbener Resistenz gegen Diphtherie gefeit ist.

Zum Schluß erlaube ich mir, Herrn Geheimrat Professor Dr. Schloßmann für die Ueberlassung des Materials und Fräulein Professor Dr. Meyer für die Anregung zu der Arbeit und Unterstützung bei ihrer Durchführung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Römer u. Sames: Zur Bestimmung sehr kleiner Mengen Diphtherie-Antitoxin. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band III, Seite 344.

Schick: Ueber den Ablauf der Diphtherieintrakutanreaktion (Römer) am Meerschweinchen bei wiederholter Infektion. (Univ. Reichsklinik u. serotherap. Institut, Wien.) Zentralblatt für Bakteriologie, Orig. 66, 121/24, 1912.

Redlich, F. u. Ronchi, A.: La reazione alla anatossina difterica secondo Zoeller nei bambini sani e malati. Contributo statistico-clinico. (Istit. di clin. pediatr. univ. Roma.) Pediatria, riv., Jg. 33, H. 15, S. 813—822. 1925.

Zoeller: L'immunisation antidiphthérique „spontanée" en milieu épidémique. Utilité dans son étude de la réaction d'allergie (anatoxi-réaction). Rev. d'hyg. Band 47, Nr. 2, Seite 109—117, 1925. Zentralblatt Band 18 S. 633.

Lyon, Gaston: La prophylaxie et le traitement actuels de la diphterié. Bull. méd. Jg. 42, Nr. 8, S. 203—204, 1928. Zentralblatt für Kinderheilkunde, Bd. 21, S. 801.

Pfaundler-Schloßmann: Handbuch Bd. 2, 1922.

Lebenslauf.

Am 20. März 1904 als Sohn des Oberschullehrers Hermann Böker in Essen geboren, besuchte ich das humanistische Gymnasium meiner Vaterstadt, wo ich Ostern 1923 das Abiturientenexamen ablegte. Ich studierte zunächst von Ostern 1923 bis Herbst 1924 in Göttingen die Rechte, wandte mich dann dem Studium der Medizin zu. Nach 4 Semestern legte ich in Münster mein Vorexamen ab. Von meinen klinischen Semestern studierte ich je ein Semester in München und Bonn, die letzten 4 Semester in Düsseldorf.